

Trattamento della carcinosi peritoneale con chirurgia citoriduttiva e chemioipertermia intraperitoneale (IHPC): morbidità e mortalità postoperatorie e risultati a breve termine



Ann. Ital. Chir., 2008; 79: 231-239

Annamaria Minicozzi, Giuseppe Borzellino, Emmanuel Nguefouet Momo, Christian Segattini, Federica Pitoni, Francesca Steccanella, Giovanni De Manzoni

*I Divisione Clinicizzata di Chirurgia Generale - Ospedale Civile Maggiore - Verona
Università degli Studi di Verona
II Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale
I Divisione Clinicizzata di Chirurgia Generale (Direttore: Prof. C. Cordiano)
Ospedale Civile Maggiore, Verona*

Treatment of the peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy (IHPC): Postoperative morbidity and mortality and short-term follow-up.

BACKGROUND: *In order to treat the peritoneal carcinomatosis from abdominal neoplasms has been recently proposed complete peritonectomy associated with IntraPeritoneal Hyperthermic Chemotherapy (IHPC).*

AIM OF THE STUDY: *Estimate of postoperative morbidity and mortality and short-term outcome.*

METHODS: *Twenty-four patients with peritoneal carcinomatosis or positive cytology at peritoneal washing were treated in our Department from January 2005 to October 2007. Primary tumor was ovarian carcinoma in ten patients: four cases presented peritoneal surface malignancies (PSM) after any time from hysteradnexectomy related to primary tumor, six cases synchronous PSM. Primary tumor was gastric cancer in seven patients: the peritoneal washing was positive in four cases and, during follow-up period after gastrectomy, other two cases presented PSM. One patient was previously treated with ovariectomy for ovaric mass that resulted a Krukenberg's tumor of gastric cancer. Primary tumor was pseudomixoma peritonei in four patients; cytoreductive surgery and IHPC was carried as first line therapy in only one patient. Three patients were previously treated for colon carcinoma. IHPC was carried out through abdominopelvic cavity for 60 minutes using a closed abdomen technique. The drugs used were Mitomycin C (3.3 mg/m²/L) and Cisplatin (25 mg/m²/L). The intracavitary mean temperature was 41.8°C.*

RESULTS: *The mean Peritoneal Cancer Index (PCI) was 14. Postoperative major complications occurred in 7 cases (28%), postoperative minor complications occurred in 8 cases (32%). No patients died in the postoperative period. Mean hospital staying was 11,5 days (6-35 days). After a median follow-up of 8 months (range 2-34), 14 (58%) patients are alive and 13 are disease free.*

CONCLUSIONS: *Our experience is consistent with other studies for the high rate of postoperative morbidity associated with treatment, but we achieved best results on mortality and post-operative staying. CRS associated with IHPC is a good therapeutic option especially in ovaric-related carcinosis and PMP. It's still debated whether it could be useful or not in colorectal related carcinosis, whereas there is a general agreement in the un usefulness of this technique in gastric cancer.*

KEY WORDS: Intraperitoneal hyperthermic perfusion, Peritoneal carcinomatosis, Peritonectomy.

*Pervenuto in Redazione Gennaio 2008. Accettato per la pubblicazione
Giugno 2008*

*Per la corrispondenza: Annamaria Minicozzi, MD, I Divisione Clinicizzata
di Chirurgia Generale, Ospedale Civile Maggiore, P.le A. Stefani, 1, 37126
Verona, Italy (e-mail: annamaria.minicozzi@azosp.vr.it)*

Introduzione

La carcinosi peritoneale rappresenta un quadro di evoluzione regionale comune a tumori anche molto diversi per caratteristiche cliniche e biologiche. La diffusione

metastatica al peritoneo è una condizione che può riscontrarsi al momento della diagnosi del tumore primitivo, ma più frequentemente dopo chirurgia potenzialmente curativa.

I carcinomi ovarici nel 75% dei casi sono diagnosticati in fase avanzata (stadio III/IV) quando è già presente la diffusione al peritoneo. Nel 40% dei casi la carcinosi peritoneale è evidente al momento del second look, mentre nel 60% dopo second look ¹⁻³.

Nel carcinoma del coloretto, la citologia del liquido di lavaggio peritoneale è positiva nel 3%-28% dei casi e la carcinosi è sincrona nel 5-15%. Nel 3%-35% la carcinosi compare come recidiva dopo resezione radicale. ⁴⁻⁷. La carcinosi peritoneale che origina da carcinomi gastrici è sincrona nel 5%-20% e circa nel 50% dei casi compare come recidiva di malattia, soprattutto nei tumori avanzati T3-T4 che possono presentare cellularità peritoneale positiva già al primo intervento ⁸⁻¹³.

Lo pseudomixoma peritonei (PMP) è una malattia rara e ha un'incidenza di 1/1.000.000 di individui l'anno e compare in 2/10.000.000 laparotomie. Il 9% dei pazienti con una lesione appendicolare sviluppano uno PMP ¹⁴.

Il trattamento radicale della carcinosi peritoneale può essere realizzato tramite la citoriduzione chirurgica (CRS) con peritonectomia più o meno estesa, associata alla chemioperfusione ipertermia intraperitoneale (IHCP).

I risultati ottenuti da questa nuova opzione terapeutica, come riportato da diversi studi di fase II e III ^{7,15-17}, risultano incoraggianti, con sopravvivenze dal 20% al 54% a 5 anni per carcinosi di origine coloretale ^{7,16}, dal 15% al 71% per carcinomi dell'ovaio ^{15,18-20}, sino al 97% per lo pseudomixoma peritonei ²¹ e al 67% per il mesotelioma ²².

In questo studio riportiamo la nostra esperienza e i risultati postoperatori e a breve termine dei pazienti sottoposti a tale trattamento.

Materieli e metodi

Nello studio sono stati inclusi 24 pazienti giunti alla nostra osservazione nel periodo compreso tra Gennaio 2005 e Ottobre 2007. Il numero totale di procedure è stato 25 perché un paziente affetto da pseudomixoma peritonei ha presentato una recidiva precoce di malattia per cui è stato sottoposto ad un secondo trattamento di CRS+IHCP.

Il tumore primitivo era ovarico in 10 casi, gastrico in 7, coloretale in 3 e in 4 casi si trattava di uno pseudomixoma peritonei di origine appendicolare.

I criteri di elegibilità al trattamento erano: età inferiore a 75 anni, performance status ECOG 0-2, adeguata funzionalità midollare, renale, epatica e respiratoria, non cardiopatia di recente insorgenza, non evidenza di metastasi extra-addominali e possibilità chirurgica di citoriduzione completa (CC-0, CC-1)

L'indicazione al trattamento della carcinosi di origine ovarica era posta in caso di diffusione di malattia al peri-

toneo sincrona o in caso di recidiva di malattia dopo chirurgia e/o chemioterapia sistemica.

In caso di carcinosi di origine coloretale sono stati esclusi i pazienti con più di 3 metastasi epatiche.

In caso di carcinoma gastrico sono stati esclusi i pazienti con carcinosi peritoneale diffusa (P2-P3 secondo la classificazione della JRSGC) in cui non era ipotizzabile un trattamento radicale.

In 5 casi la procedura è stata eseguita come trattamento di I linea: 3 pazienti con carcinoma gastrico avanzato e citologia del liquido di lavaggio intraperitoneale positiva per cellule neoplastiche, un caso di pseudomixoma peritonei e una paziente con carcinosi peritoneale sincrona di origine ovarica.

Nei 10 casi di carcinosi peritoneale di origine ovarica, in 4 pazienti la carcinosi si è presentata dopo l'intervento di isteroannessiectomia e omentectomia, mentre in 6 era già presente al momento della diagnosi del tumore primitivo.

Nei 7 casi di carcinoma gastrico, in 4 pazienti era presente un lavaggio peritoneale positivo, in 1 caso, dopo annessiectomia, destra era stato diagnosticato un tumore di Krukenberg di origine gastrica e in 2 casi il tumore si è presentato in forma di tumore di Krukenberg (un caso a 38 mesi dalla gastrectomia subtotale) e di carcinosi peritoneale reseccabile (1 caso con lavaggio peritoneale positivo al momento della gastrectomia in cui era stato programmato un second look precoce a 2 mesi). In 4 casi, 3 pazienti con citologia intraoperatoria positiva e la paziente con tumore di Krukenberg, già sottoposta ad annessiectomia dx il trattamento chemioipertermico è stato eseguito in concomitanza alla resezione del tumore primitivo.

Dei 4 pazienti con pseudomixoma peritonei, in tre casi si trattava di una recidiva di malattia ed il primo debulking chirurgico era stato eseguito presso altra sede, mentre in un caso il trattamento citoriduttivo e la IHCP sono stati concomitanti, dopo laparoscopia diagnostica.

I 3 pazienti con carcinoma coloretale erano già stati trattati precedentemente per il tumore primario, in un caso la procedura è stata eseguita per il riscontro intraoperatorio di una positività per cellule neoplastiche nel liquido di lavaggio peritoneale e in 2 casi per recidiva peritoneale di malattia. Una paziente con adenocarcinoma mucinoso era già stata sottoposta a citoriduzione chirurgica e IHCP in altra sede e aveva recidivato a 17 mesi.

Le caratteristiche dei pazienti, lo stadio della carcinosi e il trattamento sono riportate in tabella (Tab. I).

L'entità della carcinosi peritoneale è stata valutata secondo il Peritoneal Cancer Index (PCI).

La CRS è stata realizzata in funzione dell'estensione della malattia, seguendo la tecnica proposta da Sugarbaker ²³.

Il residuo di malattia dopo chirurgia è stato classificato secondo il CC-Score.

La IHCP è stata realizzata collegando tramite un circuito extracorporeo 4 drenaggi, 2 posizionati in sede sottodia-

TABELLA I

	Carcinoma Ovarico	Carcinoma Gastrico	Carcinoma Colon	PMP
Casi/Procedure	10/10	7/7	3/3	3/4
Età media	58.9	51.4	40.6	50
Sesso	10F	4F/3M	2F/1M	2F/2M
Pregressa CHT	7	1	3	2
Pregressi Interventi	7 (1 LPS espl)	4	3	3
PCI medio (Range)	18.4 (10-28)	6 (0-15)	13.5 (0-15)	19.2 (0-33)
Peritonectomia				
Diaframmatica sx	1	0	0	2
Diaframmatica dx	4	0	0	2
Pelvica	4	1	1	1
Parietale addominale e Viscerale	8	5	3	7
Asportazione Grande Omento	4	1	0	2
Asportazione Piccolo Omento	3	0	0	2
Asportazione Capsula Glissoniana	4	0	0	1
Altre Procedure Chirurgiche				
Resezione Colica	3	1	2	1
Resezione Intestinale	1	0	0	1
Gastrect. Subtotale/Totale	0	2/2	0	0/2
Gastrect.Prossimale Pylorus Preserving	0	1	0	0
Colecistectomia	2	1	0	2
Splenectomia	0	0	1	1
Isterectomia	3	2	1	1
Annessiectomia bilaterale	3	2	1	0
Resezione epatica	2	0	0	1
Linfoadenectomia Paraortica	2	4	0	1
Linfoadenectomia Pelvica	1	0	0	0
Anastomosi				
Esofagogastrica/Esofagodigiunale	0	1/2	0	0
Gastrodigiunale	0	2	0	2
Ileoileale/Ileocolica	1/1	0/1	0	1/0
Colorettale	2	0	1	0
Stomia Protettiva	0	0	1	0
Anastomosi - Pre/Post IHCP	2/0	2/3	1/0	0/2
IHCP [add. Chiuso/ 60 min /Area Under temperature Curve(AUC)= 288				
Temperature Intracavitaria (Media)	41.6	41.7	42	41.9
Volume Perfusato (Media)	4780	4429	5000	5640
Velocità flusso (Media)	750	785	683	720
MMC (3.3 mg/m ² /L) + CDDP (25mg/m ² /L):CDDP => 165 mg	7 (70%)	3 (43%)	3 (100%)	4 (80%)

frammatica e 2 in pelvi, al Performer LRT (RAND, Modena, Italy).

Questa apparecchiatura riscalda il perfusato, mantiene una velocità di flusso costante e consente di monitorizzare le temperature intraaddominali.

Dopo la chiusura dell'addome e il raggiungimento di una temperatura intra-addominale di circa 41.5°C sono somministrati i chemioterapici (Mitomicina C 3.3 mg/mq/L e Cisplatino 25 mg/mq/L), che circolano in questo sistema per 60 minuti.

Risultati

Il PCI medio dei pazienti è risultato 14 (range 0-33). In 15 casi la citoriduzione è risultata CC-0, in 4 casi

CC-1, in altri 4 casi CC-2 e in 2 pazienti CC-3. In questi ultimi l'entità della carcinosi era tale da non consentire una citoriduzione completa, ma il trattamento è stato eseguito ugualmente al fine di ridurre l'ascite e i sintomi ad essa correlati.

La durata media della procedura è risultata 8 ore (range 3-15 ore). Le unità di sangue trasfuse intraoperatoriamente erano in media 1.9.

La canalizzazione è avvenuta in III-IV giornata postoperatoria e in un solo caso si è verificato un ileo paralitico, risolto in VII giornata postoperatoria.

La degenza postoperatoria media è risultata 11.5 giorni (range 6-35 giorni).

Non si sono verificate complicanze perioperatorie, mentre nel periodo post-operatorio sono insorte 7 complicanze maggiori (28%): pancreatite (2 casi), tossicità rena-

Tabella II - Sopravvivenze e recidive dopo CRS+IHCP

Tumore Primitivo	Stadio	CC-Score	Sopravvivenza (mesi)	Decesso per Recidiva (mesi)
Carcinoma Ovaio	IV	CC-1	10	–
	III b	CC-1	20	–
	III c	CC-0	6	–
	IV	CC-0	4	–
	III c	CC-0	2	–
	III b	CC-2	–	4
	IV	CC-2	–	18
	IIIc	CC-3	–	8
	III c	CC-2	–	13
	II b	CC-1	–	11
Carcinoma Gastrico	III a	CC-0	30	–
	III a	CC-0	28	–
	IV	CC-0	7	–
	III b	CC-0	–	6
	III b	CC-0	–	4
	IV	CC-2	–	3
	III a	CC-0	–	12
PMP	PMCA	CC-3	–	7
	DPAM	CC-0	8	–
	DPAM	CC-0	5	–
	DPAM	CC-0	2	–
Carcinoma Coloretto	II b	CC-0	34	–
	III b	CC-0	14	–
	IV	CC-0	10	–
			(con recidiva)	

le (3 casi), eviscerazione (un caso), deiscenza del moncone duodenale (un caso) e 8 complicanze minori (32%): addensamento polmonare (2 casi), infezione di ferita (un caso), raccolta addominale (un caso), stasi gastrointestinale (un caso), iperamilasemia (2 casi) e poliuria transitoria (un caso).

Complicanze multiple si sono verificate in 5 pazienti. Il reintervento è stato necessario in 2 casi (8%); in un paziente gastrectomizzato, per la deiscenza del moncone duodenale e in una paziente sottoposta a isteroannessietomia e peritonectomia pelvica, per eviscerazione. Non abbiamo avuto alcuna mortalità postoperatoria. In 11 pazienti (46%) la malattia ha recidivato in un tempo medio di 6 mesi ed è stata causa del decesso in 10 di loro (Tab. II). Ad un follow-up mediano di 8 mesi (range 2-34), 14 pazienti (58%) sono viventi e 13 sono liberi da malattia. (Tab. II) .

Discussione

La CRS associata a IHCP è considerata una buona modalità di cura per i pazienti affetti da carcinosi peritoneale originata da tumori addominali.

La procedura risulta gravata da un alto tasso di morbi-

lità e mortalità e i dati della Letteratura riguardo la sopravvivenza sono quanto mai variabili e condizionati da molteplici fattori.

Il trattamento generalmente dovrebbe essere proposto solo quando sia prevedibile una citoriduzione completa e a pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-2), ma nonostante questo spesso l'arruolamento nelle diverse casistiche avviene seguendo criteri diversi.

Shen ²⁴ evidenzia una netta riduzione della Overall Survival (OS) in pazienti con performance status ECOG 2-4 rispetto quelli ECOG 0-2. La sopravvivenza mediana riportata risulta di 3.8 e 17.8 mesi rispettivamente (p=0.0004). L'autore sostiene che in molti casi l'opportunità di effettuare questa terapia curativa è negata per le scadenti condizioni generali dei pazienti che precedentemente sono stati sottoposti a chemioterapie sistemiche, molto spesso di II linea, e ad interventi chirurgici.

Le complicanze associate alla procedura sono elevate e correlate in modo significativo allo stadio della carcinosi peritoneale, alla durata dell'intervento, al numero di resezione e di anastomosi, all'estensione della peritonectomia, ai chemioterapici impiegati, alle dosi somministrate e alle perdite ematiche ²⁵⁻³⁰. Jacquet ²⁹ riferisce inoltre, che altri fattori, come il sesso maschile (p=0.035)

e un'alta temperatura intra-addominale ($p=0.054$) si associano significativamente allo sviluppo di complicanze postoperatorie.

Le complicanze sistemiche sono soprattutto correlate all'impiego dei chemioterapici che pur essendo somministrati in cavità addominale, entrano nel circolo sistemico rendendo evidenti i loro effetti.

La tossicità ematologica risulta avere un'incidenza del 2.5-19%^{25-29,31-33} e i fattori di rischio a essa correlati sono stati evidenziati da diversi Autori^{25,26}. Elias²⁶ sottolinea che la durata dell'intervento chirurgico >7.5 ore e un PCI >20 sono correlati in modo statisticamente significativo alla tossicità ematologica, mentre Kasamura²⁵ osserva in un'analisi univariata che anche il sesso maschile è un altro fattore di rischio significativo di tossicità ematologica ($p=0.041$).

La tossicità renale risulta avere un'incidenza dell'1.3-5.7%^{25,27,31,34} e può clinicamente rendersi evidente con un aumento lieve e transitorio degli indici di funzionalità renale, con poliuria e perdite idroelettrolitiche da danno tubulare o con una insufficienza renale oligo-anurica da necrosi tubulare acuta. L'impiego del cisplatino (CDDP) sembra essere la principale causa, soprattutto se ad alte dosi perché riduce la funzione mitocondriale e l'attività della ATPasi, altera il contenuto cationico cellulare, riduce il flusso renale e la filtrazione glomerulare. I fattori di rischio associati alla tossicità renale sono risultati: durata dell'intervento e quindi dell'anestesia, numero di peritoneomie e dose del CDDP^{39,41,45,48}. Kasamura²⁵ da un'analisi univariata ha evidenziato che dosi di CDDP superiore o uguali a 240 mg sono correlate significativamente ad un rialzo della creatininemia ($p=0.044$).

Nella nostra esperienza non si sono verificate complicanze ematologiche, ma abbiamo avuto 3 casi di tossi-

cità renale da CDDP che non hanno richiesto emodialisi, ma idratazione e stimolo diuretico.

Le complicanze chirurgiche più spesso riferite in Letteratura risultano essere: ileo paralitico, fistole intestinali, pancreatiti, fistole pancreatiche, fistole biliari, infezioni e sanguinamenti.

Le fistole intestinali hanno un'incidenza del 3.8-27%^{26-28, 34,35} e, come osservato da Glehen⁷ nel suo studio multicentrico, sono associate a una lunga durata dell'intervento e allo stadio della carcinosi in maniera statisticamente significativa ($p<0.01$ e $p<0.002$ rispettivamente).

Le deiscenze anastomotiche rappresentano dal 3% al 10% delle complicanze^{28-30,36} e la loro insorgenza non sembra correlato al timing dell'anastomosi. L'incidenza delle perforazioni viscerali è del 2.8-8.3%^{29,30} e le paresi gastrointestinali sono riferite in diversi lavori. Younan³⁵ nel suo lavoro osserva con un'analisi multivariata che il sesso maschile, precedenti chemioterapie e durata della procedura > 8.7 ore sono fattori di rischio indipendenti di complicanze intestinali.

Nella nostra esperienza le complicanze intestinali sono risultate pari all'8%; abbiamo avuto una deiscenza del moncone duodenale in un paziente sottoposto a gastrectomia totale e un caso di ileo paralitico.

Le pancreatiti risultano tra lo 0.7% e il 6.2%, le fistole pancreatiche hanno un'incidenza del 2.9%-4.8% e l'iperamilasemia del 12.3%^{26,28,29,36-38}.

Kasamura³⁷ in un recente lavoro ha analizzato l'incidenza di fistole pancreatiche e di iperamilasemia dopo CRS e IHCP e ha osservato attraverso un'analisi multivariata che la splenectomia e una dose di CDDP uguale o superiore a 240 mg sono significativamente correlate allo sviluppo di tali complicanze.

TABELLA III

Autori	Anno	N. Casi/ N. Procedure	Morbilità	Mortalità	Fattori di rischio	Analisi statistica
Presente serie	2007	24/25	40%	0	Non identificati	Univariata
Levine ³⁹	2007	460/501	43%	4.3%	Non analizzati	—
Elias ²⁶	2007	106/106	66%	4%	N. Peritoneomie/ N. Anastomosi/PCI/Durata CRS	Univariata
Kasamura ³⁰	2006	205/209	12%	1%	Estensione CRS/ dose CDDP	Multivariata
Sugarbaker ⁴⁰	2006	356/356	19%	2%	Non analizzati	—
Shen ²⁴	2004	77/77	30%	12%	Anastomosi Intestinale	Univariata
Verwaal ³¹	2004	102/102	65%	7.8%	Recidiva/PCI/ CC-Score/Sangue perso/N.ro Suture	Univariata
Glehen ²⁷	2003	207/216	30%	3.2%	PCI/ Durata CRS / N ro Peritoneomie	Univariata
Stephens ²⁸	1999	183/200	27%	1.5%	N ro Peritoneomie	Multivariata
Jacquet ²⁹	1996	60/60	35%	5%	Sesso/Temperatura/ Durata CRS	Multivariat

Le nostre complicanze pancreatiche sono state: pancreatiti nell'8% dei casi (2/25) e iperamilasemia, anche queste pari all'8% (2/25). Non abbiamo avuto nessuna fistola pancreatica. I casi di pancreatite sono stati trattati con somatostatina e la TC addome, eseguita in 2 casi, mostrava solo un modestissimo edema della ghiandola.

In Letteratura la morbidità postoperatoria risulta tra il 12% e il 65%, mentre la mortalità tra 0% e 12% (Tab. III). Dall'analisi della Letteratura emerge che gli elementi che condizionano maggiormente la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a questo trattamento sono il tumore primitivo (sede, stadio e istotipo) e il residuo di malattia dopo CRS.

Negli stadi avanzati e nelle recidive di carcinoma dell'ovaio la CRS+ IHCP si ritiene possa essere la migliore modalità terapeutica in grado di migliorare la sopravvivenza^{15,41-43}.

Zanon⁴³ riporta un'OS di 37.8 mesi nel caso di citoriduzione CC-0 e CC-1 e di 11 mesi per citoriduzioni CC-2. Bae¹⁸ in uno studio comparativo osserva che l'OS in caso di carcinomi ovarici in stadio III sottoposti a second look e chemioterapia sistemica è del 31% a 5 anni, mentre se al momento della seconda citoriduzione si associa la chemioipertermia e poi la chemioterapia sistemica l'OS a 5 anni è del 71%. Ryu¹⁵ riporta una sopravvivenza a 5 anni del 65.6% dopo CRS+IHCP, mentre del 40.7% dopo trattamento tradizionale. Sopravvivenze a lungo termine sono riportate da Panteix⁴⁴ che osserva una sopravvivenza a 7 anni del 12.5% e da De Bree che riferisce una sopravvivenza media di 74 mesi nel 25% del suo campione⁴⁵.

Nei casi di carcinomi peritoneali che originano da carcinomi coloretali, l'OS risulta tra il 55% e l'83% a 1 anno, tra il 25% e il 65% a 3 anni e tra l'11% e il 19% a 5 anni^{7,16,24,46,47}. La sopravvivenza a 5 anni, qualora sia stata realizzata la citoriduzione completa (CC-0), può arrivare sino al 54%¹⁶. Esiste un solo studio randomizzato in Letteratura¹⁷ in cui viene confrontata la CRS+IHCP+CHT (chemioterapia sistemica) vs solo CHT con o senza chirurgia palliativa che dimostra la superiorità del trattamento citoriduttivo con chemioipertermia rispetto al tradizionale con una sopravvivenza mediana che è rispettivamente di 22.4 mesi e 12.6 mesi. Nello studio è dimostrato che i pazienti con 6-7 regioni coinvolte dalla carcinosi avevano una sopravvivenza mediana di 5.4 mesi, mentre se erano interessate da 0 a 5 regioni la sopravvivenza mediana era superiore a 29 mesi ($p<0.0001$).

I dati della Letteratura dimostrano che solo una citoriduzione completa CC-0 seguita dalla IHCP è in grado di migliorare la sopravvivenza di questi pazienti.

I risultati in termini di sopravvivenza sono incoraggianti anche nel trattamento dello PMP anche se l'istotipo è il fattore prognostico dominante.

Nella Letteratura i risultati migliori sono ottenuti trattando le adenomucinosi peritoneali disseminate (DPAM) rispetto le carcinomatosi peritoneali mucinose (PMCA)

e le forme intermedie (PMCA-I). Esiste inoltre una correlazione statisticamente significativa dell'istotipo DPAM con la disease-specific survival e la disease-free survival ($p<0.001$ e $p<0.01$ rispettivamente)⁽⁴⁸⁾. Nei casi di citoriduzione completa e/o istologia favorevole la sopravvivenza a 5 anni in diverse casistiche risulta tra l'80% e il 97%⁴⁹⁻⁵¹. Guner⁵¹ osserva che anche un ridotto volume tumorale, quindi un PCI basso, migliora la sopravvivenza di questi pazienti, che può raggiungere percentuali pari al 75% a 5 anni.

Conclusioni

In conclusione, la IHCP è una procedura associata ad un'alta morbidità, ma riteniamo che una gestione attenta delle complicanze nel periodo postoperatorio sia in grado di ridurre la mortalità a percentuali accettabili.

Il problema è l'indicazione al trattamento, perché la percentuale di complicanze è secondo la maggior parte degli Autori legata all'estensione della malattia che non consente una citoriduzione CC-0 o CC-1.

Senza dubbio i risultati più recenti confermano la sua utilità nel carcinoma dell'ovaio e nello pseudomixoma. Ancora discussi sono i vantaggi nel carcinoma coloretale.

Nel carcinoma gastrico, il trattamento sembra ormai abbandonato nelle carcinosi diffuse (P2-P3), mentre secondo alcuni Autori è proponibile nelle carcinosi P1, se il PCI <16 o, anche se non vi è chiara evidenza in Letteratura, quando il lavaggio peritoneale è positivo.

Dato di fatto è che la tecnica non è più sperimentale e la sua mortalità è in range accettabile, per cui è il momento di pensare alla realizzazione di Trials Randomizzati che ne verifichino il valore.

Riassunto

INTRODUZIONE: Recentemente per il trattamento della carcinosi peritoneale originata da tumori addominali è stata proposta la peritonectomia completa associata alla chemioiperfusione ipertermica intraperitoneale (IHPC).

OBIETTIVI: Valutazione della morbidità e mortalità postoperatorie e dei risultati a breve termine.

MATERIALI E METODI: Ventiquattro pazienti con carcinosi peritoneale sono stati trattati nella nostra Divisione nel periodo compreso tra Gennaio 2005 ed Ottobre 2007. Dieci pazienti avevano un carcinoma dell'ovaio, in 4 casi la diffusione di malattia al peritoneo si è presentata a distanza dall'isteroannessiectomia eseguita per il tumore primitivo, mentre in 6 casi era sincrona. Sette pazienti erano affetti da carcinoma gastrico: in 4 casi il lavaggio peritoneale era positivo, in 2 casi la carcinosi si era presentata nel corso del follow-up dopo gastrectomia e una paziente era stata precedentemente trattata con ovariectomia destra per una massa ovarica che si era rileva-

ta essere un tumore di Krukenberg di origine gastrica. Quattro pazienti avevano uno pseudomixoma peritonei (PMP) e in un solo caso la citoriduzione chirurgica (CRS) e la IHPC sono state realizzate come terapia di prima linea. Tre pazienti erano stati trattati precedentemente per un carcinoma del colon. La IHPC è stata realizzata con tecnica ad addome chiuso, utilizzando Mitomicina C (3.3 mg/mq/L) e Cisplatino (25 mg/mq/L), circolanti nella cavità addominale per 60 minuti ad una temperatura media di 41,8°.

RISULTATI: I pazienti avevano un Peritoneal Cancer Index (PCI) medio di 14. Le complicanze postoperatorie maggiori sono risultate pari al 28% (7/25), quelle minori del 32% (8/25). Non abbiamo avuto alcuna mortalità postoperatoria. La degenza post-operatoria media è risultata essere di 11,5 giorni (6-35 giorni). Ad un follow-up mediano di 8 mesi (range 2-34), 14 pazienti (58%) sono viventi e 13 sono liberi da malattia.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza conferma i dati della Letteratura riguardo l'alto tasso di morbilità postoperatoria associato alla procedura, anche se abbiamo ottenuto ottimi risultati in termini di mortalità e degenza postoperatorie. La CRS associata a IHPC rappresenta una buona opzione terapeutica soprattutto nelle carcinosi di origine ovarica e nello PMP. Molto discussa è la sua utilità nelle carcinosi di origine coloretale, mentre sembra ormai abbandonata nel carcinoma gastrico.

Bibliografia

- 1) Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, et al: *Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer*. Cancer Res, 1979; 39:3209-214.
- 2) Eisenkop SM, Friedman TL, Wang H: *Secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer. A prospective study*. Cancer, 1995; 76:1606-614.
- 3) Williams L, Brunetto VL, Yordan E, Disaia PJ, Creasman WT: *Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 1997; 66:171-77.
- 4) Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, et al: *Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma*. Jpn J Clin Oncol, 2003; 33:33-37.
- 5) Yang SH, Lin JK, Lai CR, et al: *Risk factors for peritoneal dissemination of colorectal cancer*. J Surg Oncol, 2004; 87:167-73.
- 6) Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP: *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence and current treatment strategies*. Ann Surg, 2006; 243(2):212-22.
- 7) Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P: *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study*. J Clin Oncol, 2004; 22:3284-292.
- 8) Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Ysui T, Yoshimitsu Y, et al: *Intraoperative lavage for cytological examination I 1.297 patients with gastric carcinoma*. Am J Surg, 1999; 178:256-62.
- 9) Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, et al: *Effective treatment for peritoneal dissemination in gastric cancer*. Surg Oncol Clin N Am, 2003; 12:635-48.
- 10) de Manzoni G, Verlato G, Di Leo A, Tomezzoli A, Pedrazzani C, Pasini F, Piubello Q, Cordiano C: *Peritoneal cytology does not increase the prognostic information provided by TNM in Gastric Cancer*. World J Surg, 2006; 30(4):579-84.
- 11) Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, Hayashi N, Yagi Y, Yamane T, Ogawa M: *Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: An ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis*. Clin Cancer Res, 2003; 9:678-85.
- 12) Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Kurihara H: *Peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer: A prospective follow-up study of Italian research Group for Gastric cancer (IRGGC)*. Br J Surg, 2003; 90:1113-119.
- 13) Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, De Stefano A, Pinto E: *Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer. A scoring system obtained from a prospective multicentre study*. Ann Surg, 2005; 241:247-55.
- 14) Smeenk RM, van Velthuisen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA: *Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study*. Eur J Surg Oncol, 2007; [Epub ahead of print]
- 15) Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, Kim SJ, Lee JM: *Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2004; 94(2):325-32.
- 16) Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B: *Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis*. Ann Surg Oncol, 2007; 14(2):509-14. Epub 2006 Nov 10.
- 17) Verwall VJ, van Ruth S, de Bree E, et al: *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003; 21:3737-743.
- 18) Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, Ahn WS, Namkoong SE: *Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery*. Gynecol Oncol, 2007; 106(1):193-200. Epub 2007 Apr 26.
- 19) Piso P, Dahlke M, Loss M, Schlitt HJ: *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer*. World J Surg Oncol, 2004; 2:21-27.
- 20) Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, et al: *Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan*. Eur J Surg Oncol, 2006; 32:671-75.
- 21) Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Allaria B, Andreola S, Gavazzi C, Kusamura S: *Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei*. Ann Surg Oncol, 2004; 11(4):393-998.

- 22) Deraco M, De Simone M, Rossi CR, Cavaliere F, Difilippo F, Scuderi S, Pilatti P, Kusamura S: *An Italian Multicentric Phase II study on peritonectomy and intra peritoneal hyperthermic perfusion (IPHP) to treat patients with peritoneal mesothelioma*. J Exp Clin Cancer Res, 2003; 22(4 Suppl):41-5.
- 23) Sugarbaker PH: *Peritonectomy procedures*. Ann Surg, 1995; 221(1):29-42.
- 24) Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Brian PhD, Loggie W, Geisinger KR, Fleming RS, Edward A, Levine EA: *Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy with Mitomycin C for Peritoneal Carcinomatosis from Nonappendiceal Colorectal Carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2004; 11(29):178-86.
- 25) Kasamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Grosso F, Deraco M: *Impact of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Systemic Toxicity*. Ann Surg Oncol, 2007; 14(9): 2550-558.
- 26) Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Koehneh-Shahri N, Raynard B: *Optimization of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin plus Irinotecan at 43 °C after Complete Cytoreductive surgery: Mortality and Morbidity in 106 Consecutive Patients*. Ann Surg Oncol, 2007; 14(6):1818-824.
- 27) Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN: *Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures*. Ann Surg Oncol, 2003; 10(8):863-69.
- 28) Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards D, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH: *Morbidity and Mortality Analysis of 200 Treatments with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy using the Coliseum Technique*. Ann Surg Oncol, 1999; 6(8):790-96.
- 29) Jacquet P, Stephens AD, Averbach A, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, Steves MA, Sugarbaker PH: *Analysis of morbidity and Mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative chemotherapy*. Cancer, 1996; 77(12):2622-629.
- 30) Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M: *Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique*. Cancer, 2006; 106(5):1144-53.
- 31) Verwaal VJ, Van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FAN: *Toxicity of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy*. J Surg Oncol, 2004; 85:61-67.
- 32) Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR: *Peritoneal Cancer of Gastrointestinal Origin*. Am Surg June, 2000; 66:561-68.
- 33) Elias D, Raynard B, Boige V, Laplanche A, Estphan G, Malka D, Pocard M: *Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis*. J Surg Oncol; 2005; 90(4):220-5.
- 34) Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B, Hay JM, Flamant Y, Msika S: *Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Ann Surg, 2007; 245(4):597-603.
- 35) Younan R, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M: *Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal*. Ann Surg Oncol, 2005; 12(11):910-8. Epub 2005 Sep 21.
- 36) Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P: *Perioperative Morbidity and Quality of life in long-term survivors following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*. EJSO, 2005; 31:53-58.
- 37) Kasamura S, Baratti D, Antonucci A, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Gavazzi C, Deraco M: *Incidence of Postoperative Pancreatic Fistula and Hyperamylasemia after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2007; 14(12):3443-52. Epub 2007 Oct 2.
- 38) Piso P, Dahlke H, Ghali N, Iesalnieks I, Loss M, Popp F, von Breitenbuch P, Agha A et al: *Multimodality treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: first results of a new German centre for peritoneal surface malignancy*. Int J Colorectal Dis, 2007; 22: 1295-1300.
- 39) Levine EA, Stewart JH, Russel GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P: *Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Experience with 501 Procedures*. J Am Coll Surg, 2007; 204:943-55.
- 40) Sugarbaker PH, Alderman R, Edards G, Maquard CE, Gushchin V, Esquivel J, Chang D: *Prospective Morbidity and Mortality assessment of Cytoreductive Surgery plus perioperative Chemotherapy to treat Peritoneal dissemination of Appendiceal Mucinous Malignancy*. Ann Sug Oncol, 2006; 13(5); 1-10.
- 41) Lentz SS, Miller BE, Kucera GL, Levine EA: *Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: a phase I analysis in ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol, 2007; 106(1):207-10. Epub 2007 May 10.
- 42) Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd, Metzinger DS, Gordinier ME, Parker LP, Edwards RP: *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol, 2007; 105(1):90-6. Epub 2006 Dec 14.
- 43) Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, Bruno F, De Riu L, Airolidi M, Pedani F: *Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer*. World J Surg, 2004; 28(10):1040-5. Epub 2004 Sep 29.
- 44) Panteix G, Beaujard A, Garbit F, Chaduiron-Faye C, Guillaumont M, Gilly F: *Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy*. Anticancer Res. 22 (2B), 2002, 1329-336.
- 45) de Bree E, Romanos J, Michalakos J, Relakis K, Georgoulis V, Melissas J et al: *Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin*. Anticancer Res, 2003; 23 (3C) 3019-27.
- 46) Elias D, Sideris L, Pocard M, Edè C, Ben Hassouna D, Ducreux M, Boige V, Côté JF, Lasser P: *Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients*. Ann Oncol, 2004; 15(5):781-85.

- 47) Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN: *Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Br J Surg, 2004; 91(6):747-54.
- 48) Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA: *Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg, 2007; 245(1):104-9.
- 49) Deraco M, Baratti D, Inglese MG, et al: *Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei*. Ann Surg Oncol, 2004; 11:393-98.
- 50) Sugarbaker PH, Chang D: *Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy*. Ann Surg Oncol, 1999; 6:727-31.
- 51) Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klemptner J, Piso P: *Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei*. Int J Colorectal Dis, 2005; 20(2):155-60.

